

ANTIINFLAMMATORY AND ANALGESIC PREPARATION FOR EXTERNAL USE**Publication number:** JP2003335663**Publication date:** 2003-11-25**Inventor:** HAMAMOTO HIDETOSHI; YAMAZAKI KEIKO;
YOKOYAMA HIDEKI; HIRATA AKIHIKO; FUJII
TAKASHI**Applicant:** MEDOREKKUSU KK**Classification:****- international:** A61K9/06; A61K9/70; A61K31/167; A61K31/192;
A61K45/00; A61P29/00; A61K9/06; A61K9/70;
A61K31/167; A61K31/185; A61K45/00; A61P29/00;
(IPC1-7): A61K31/192; A61K9/06; A61K9/70;
A61K31/167; A61K45/00; A61P29/00**- european:****Application number:** JP20020145127 20020520**Priority number(s):** JP20020145127 20020520**Report a data error here****Abstract of JP2003335663**

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a diclofenac sodium-containing anti-inflammatory and analgesic preparation for external use solving the problem of skin irritancy, percutaneous absorbability and instability each involved in conventional diclofenac sodium-based preparations for external use.

SOLUTION: The antiinflammatory and analgesic preparation for external use contains diclofenac sodium and a local anesthetic. Because of containing the local anesthetic, this preparation can solve the problem of skin irritancy, percutaneous absorbability and instability each conventionally involved in diclofenac sodium-based preparations for external use.

COPYRIGHT: (C)2004,JPO

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-335663

(P2003-335663A)

(43) 公開日 平成15年11月25日 (2003. 11. 25)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 31/192		A 6 1 K 31/192	4 C 0 7 6
9/06		9/06	4 C 0 8 4
9/70	4 0 1	9/70	4 0 1 4 C 2 0 6
31/167		31/167	
45/00		45/00	
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 6 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2002-145127 (P2002-145127)

(22) 出願日 平成14年 5 月20日 (2002. 5. 20)

(71) 出願人 302005628

株式会社 メドレックス

香川県東かがわ市松原1055番地

(72) 発明者 ▲濱▼本 英利

徳島県板野郡北島町新喜来字中竿40-24

(72) 発明者 山崎 啓子

香川県大川郡大内町町田313-31

(72) 発明者 横山 英輝

徳島県徳島市末広五丁目 1 番12- 5 -103

(74) 代理人 100067828

弁理士 小谷 悦司 (外 1 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 消炎鎮痛外用剤

(57) 【要約】

【課題】従来、ジクロフェナクナトリウム外用剤が有していた皮膚刺激性、経皮吸収性および安定性という問題を解決したジクロフェナクナトリウム含有消炎鎮痛外用剤を提供する。

【解決手段】本発明の消炎鎮痛外用剤は、ジクロフェナクナトリウムおよび局所麻酔剤を含有する。即ち、本発明の消炎鎮痛外用剤は、局所麻酔剤を含有せしめることによって、ジクロフェナクナトリウム外用剤が従来有していた皮膚刺激性、経皮吸収性および安定性という問題を、解決することができるものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】ジクロフェナクナトリウムおよび局所麻酔剤を含有することを特徴とする消炎鎮痛外用剤。

【請求項2】上記ジクロフェナクナトリウム1質量部に対する上記局所麻酔剤の割合が0.2～5質量部である請求項1に記載の消炎鎮痛外用剤。

【請求項3】上記局所麻酔剤が、リドカインである請求項1または2に記載の消炎鎮痛外用剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の属する技術分野】従来、比較的副作用の少ない消炎鎮痛剤として、非ステロイド系消炎鎮痛剤が知られている。この非ステロイド系消炎鎮痛剤は、痛みを増強する代謝経路であるアラキドン酸カスケードのうち最初の反応を触媒するシクロオキシゲナーゼを阻害することによって、炎症や発痛に関わるプロスタグランジンの生成を抑制する作用を有する。

【0002】ところがプロスタグランジンは、炎症や発痛といった好ましくない作用を有する一方で生体内において多彩な作用を発揮するものであるため、非ステロイド系消炎鎮痛剤の投与によりプロスタグランジンの生成を必要以上に抑制すると、重篤な副作用が生じる場合がある。例えば、シクロオキシゲナーゼのアイソザイムであるシクロオキシゲナーゼ1型は、胃粘膜保護や腎機能に関係しているため、これを非ステロイド系消炎鎮痛剤により阻害すると、消化官障害や腎機能障害が生じることがある。

【0003】従って、非ステロイド系消炎鎮痛剤について、これら副作用を比較的し難い外用剤としての開発が進められてきた。

【0004】ところで、斯かる非ステロイド系消炎鎮痛剤の中でも、ジクロフェナクナトリウムは、特に優れた消炎鎮痛作用を有するものであることから、経口剤や座剤として広く使用されている。しかし、経口投与や座剤による投与では、上述したような副作用が生じるおそれがある。特に、炎症部位が関節等である場合、患部で有効な薬物濃度を得るまで経口投与を行なうと、常に副作用が懸念される結果となる。従って、副作用を生じることなく患部にて消炎鎮痛作用を発揮させることができる様な、ジクロフェナクナトリウム外用剤の登場が望まれていた。

【0005】ジクロフェナクナトリウム外用剤としては、既にゲル軟膏剤が知られているが、ジクロフェナクナトリウムを外用剤とするには、幾つかの問題が存在する。例えば、ジクロフェナクナトリウムは、その優れた消炎鎮痛作用に関わらず、他の非ステロイド系消炎鎮痛剤であるケトプロフェンなどの比較的脂溶性の高い薬剤と比べて経皮吸収性が悪く、炎症部位へ到達し難いという問題がある。また、皮膚刺激性を示すため、外用剤として使用すると、かぶれ、痒み、発疹、発赤、刺激感

などを生じることがある。更に、医薬上許容される溶媒に対する溶解度が低いために、外用剤とすると結晶が析出するなど製剤化の容易性や保存安定性に欠ける場合がある。

【0006】この経皮吸収性と保存安定性の問題を解決する方法としては、薬剤構成成分である溶解剤を工夫することが挙げられる。例えば、特開昭59-33211号公報および特開昭59-76013号公報には、溶解剤としてポリエチレングリコールやアルコールなどを用いたゲル製剤と油性軟膏剤が記載され、特開昭64-13020号公報には、脂肪酸とカルボン酸ジアルキルエステルを溶解剤として用いた乳化製剤が記載されている。確かにこれらの提案は、ジクロフェナクナトリウムの溶解性を高め、ひいては製剤の安定性を向上させたものである。しかしながら、これら外用剤は、投与皮膚面において発疹、変色、変質を誘発する傾向があるなど、実用化する上での問題点が多い。

【0007】ジクロフェナクナトリウム外用剤の斯かる皮膚刺激性を抑制すべく、製剤の構成成分の工夫が行なわれている。そのような成分として、例えば、1)特表平10-511360号公報では、二価カルシウムカチオンが、2)特表平10-513452号公報では、有機ポリアミンや水溶性アミノ酸が、3)特表平11-502504号公報では、二価アルミニウム或いは二価わずカチオンが、更に4)特表平11-502505号公報では、水溶性二価ストロンチウムカチオンが提案されている。しかし、投与部位における皮膚細胞やそこに存在する免疫細胞などへ対しての、これら構成成分自身が示す刺激性については何ら言及されておらず、何れの技術も実用に耐えるものではない。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】上記の様な状況から、本発明の解決課題は、消炎鎮痛剤として一般的なジクロフェナクナトリウムを外用剤として使用するに当たり、ジクロフェナクナトリウムが発揮する消炎鎮痛作用を維持しつつ、その皮膚刺激性を抑制し、更にその経皮吸収性が高く且つ安定な外用剤を提供することにある。

【0009】斯かる目的を解決するために、本発明者らは、ジクロフェナクナトリウム外用剤の構成成分について鋭意研究を行なったところ、局所麻酔剤を含有させることによって皮膚刺激性を抑制できると共に外用剤の安定化を達成でき、且つジクロフェナクナトリウムの経皮吸収性まで改善することができることを見出して本発明を完成した。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明の消炎鎮痛外用剤は、ジクロフェナクナトリウムおよび局所麻酔剤を含有することを特徴とする。

【0011】上記ジクロフェナクナトリウム1質量部に対する上記局所麻酔剤の割合は、0.2～5質量部であ

ることが好ましく、また、上記局所麻酔剤としては、リドカインが好適である。

【0012】

【発明の実施の形態】本発明に係る外用剤が享有する最大の特長は、局所麻酔剤を含有せしめることにより、従来のジクロフェナクナトリウム含有外用剤が有する皮膚刺激性を抑制できる点にある。更に、本発明の外用剤は、ジクロフェナクナトリウムの低溶解性に起因とする外用剤の不安定性を改善し、また、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収性をも向上させることに成功したものである。

【0013】以下に、本発明の実施形態及びその効果について説明する。

【0014】本発明に係るジクロフェナクナトリウム外用剤は、消炎鎮痛剤として使用されるが、慢性疼痛治療用途は除外される場合がある。本発明者らは、本発明と重複する範囲で、別途慢性疼痛治療外用剤を出願しているからである。

【0015】本発明に使用される「局所麻酔剤」は、従来医療用局所麻酔剤として使用されているものであれば特に限定はされないが、例えばリドカイン、テトラカイン、プロカイン、ジブカイン、ベンゾカイン、ピピバカイン、メピバカインおよびこれらの塩を挙げることができる、これらより一種または二種以上を選択して使用することが好ましい。

【0016】また、使用される「局所麻酔剤」は、アミノ基などの陽イオン基を有するものが好ましい。当該陽イオン基とジクロフェナクナトリウムの構造におけるカルボキシル基がイオン会合することによって、それぞれのイオン基部分を疎水性部分により被覆して薬物動態を改善し、溶解性、経皮吸収性および低皮膚刺激性といった本発明の効果が発揮されると考えられるからである。

【0017】例えば、これら局所麻酔剤をジクロフェナクナトリウムと共に溶解剤に溶解する場合、ジクロフェナクナトリウム単独の場合には溶解し難かった溶媒、例えばエステル類にも溶解するようになり、溶解剤の選定に対する幅が広がり、より良好な製剤の調製が可能となる。また、ジクロフェナクナトリウムとこれら局所麻酔剤とを加温混合するだけでも油状分を形成し、溶解剤なしでも製剤化が可能となる。即ち、本発明では、局所麻酔剤を皮膚刺激性の低減用途に使用するだけでなく、ジクロフェナクナトリウムの溶解補助剤または溶解剤として用いる。更に、その理由は明らかではないが、これら局所麻酔剤を含有せしめることにより、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収性も改善される。これら局所麻酔剤のうち、リドカインおよびその塩が、特に高い効果を示す。

【0018】局所麻酔剤の含有割合が、ジクロフェナクナトリウム1質量部に対して0.2～5質量部（好ましくは0.5～3質量部）である場合に、特に上記効果が

高い。

【0019】本発明の外用剤に配合されるジクロフェナクナトリウムの配合量は、外用剤全体に対して1～50質量%が好ましい。配合量が1質量%未満であると鎮痛効果が不十分となり、50質量%を超えると副作用が強くなるからである。また、本発明の外用剤に配合される局所麻酔剤の配合量も、外用剤全体に対して1～50質量%が好ましい。配合量が1質量%未満であると鎮痛効果が不十分となり、50質量%を超えると副作用が強くなるからである。

【0020】本発明の有効成分として使用できる局所麻酔剤の塩としては、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸の塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；オルニチン酸塩、グルタミン酸塩のようなアミノ酸塩；およびフマル酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸等のカルボン酸塩を挙げることができる。これらのうち、塩酸塩を最も好適に使用することができる。

【0021】本発明に係る外用剤の剤型としては、例えば軟膏剤、ローション剤、エアゾール剤、硬膏剤、水性パップ剤などを挙げることができるが、外用剤として用いられている剤形であるならば、特に限定はされない。

【0022】本発明の外用剤には、必要に応じて、賦形剤（例えば、白糖などの糖類；デキストリンなどのデンプン誘導体；カルメロースナトリウムなどのセルロース誘導体；キサンタンガムなどの水溶性高分子等）、着色剤、滑沢剤（例えば、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等）、結合剤（例えば、前記の賦形剤やマグロゴール等）、乳化剤、増粘剤、湿潤剤、安定剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；無水酢酸；ソルビン酸等）、保存剤、溶剤（例えば、水、エタノール、グリセリン等）、溶解補助剤、懸濁化剤（例えば、カルメロースナトリウム等）、緩衝剤、pH調整剤などを通常の配合量で配合できる。

【0023】本発明に係る外用剤の使用量は、含有有効成分の種類、患者の症状や年齢等により異なるが、一般的には、成人に対して1日1回～数回適用することが好ましい。更に好適には、1日1～2回適用するが、症状によっては投与回数を増やしてもよい。

【0024】

【実施例】次に、実施例および試験例を示し、本発明を更に詳しく説明するが、これらは本発明を何ら限定するものではない。なお、本実施例および比較例における配合量の値は、全て質量%である。

【0025】（実施例1）軟膏剤の調製以下の処方で、通常の製造法により軟膏剤を調製した。

【0026】

【表1】

ジクロフェナクナトリウム	5.0
リドカイン	4.0
防腐剤	適量
プラスチックベース	残量

【0027】上記表中、まずジクロフェナクナトリウムとリドカインを加温混合し油状物とした後に、防腐剤およびプラスチックベースを混和した。

【0028】（実施例2）硬膏剤の調製

以下の処方で、通常の製造法により硬膏剤を調製した。

【0029】

【表2】

ジクロフェナクナトリウム	20.0
塩酸リドカイン	15.0
リドカイン	5.0
ミスチリン酸イソプロピル	10.0
ブチルヒドロキシトルエン	1.0
ポリブテン	5.0
脂環族飽和炭化水素樹脂	19.0
スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体	25.0

【0030】混合機としてはニーダーを使用し、120～160℃でブチルヒドロキシトルエン、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、脂環族飽和炭化水素樹脂、ポリブテン、流動パラフィンを加熱混合し、次いでジクロフェナクナトリウム、塩酸リドカインおよびリドカインをサリチル酸グリコールとミリスチン酸イソプロピルに溶解したものを加え混合し、直接ポリエステル布に展延し所望の大きさに切断して硬膏剤を作成した。

【0031】（実施例3）水性パップ剤の調製

以下の処方で、通常の製造法により水性パップ剤を調製した。

【0032】

【表3】

ジクロフェナクナトリウム	1.0
塩酸リドカイン	1.0
セバシン酸ジエチル	3.0
ポリソルベート80	0.3
ポリアクリル酸ナトリウム	6.0
カルメロースナトリウム	4.0
ジヒドロキシアルミニウム アミノアセテート	0.15
酒石酸	1.5
トリエタノールアミン	0.6
グリセリン	20.0
防腐剤	適量
精製水	適量

【0033】ジクロフェナクナトリウムと塩酸リドカインをセバシン酸ジエチルとポリソルベート80に溶解し、別途その他の基剤を練合し均一にしたものに徐々に加えながらさらに連合し、直接ポリエステル布に展延し所望の大きさに切断して水性パップ剤を作成した。

【0034】（比較例1）軟膏剤の調製

以下の処方で、通常の製造法により軟膏剤を調製した。

【0035】

【表4】

ジクロフェナクナトリウム	5.0
ポリエチレングリコール	6.0
プラスチックベース	残量

【0036】ジクロフェナクナトリウムをポリエチレングリコールに溶解した後、プラスチックベースと混和して軟膏剤を作成した。

【0037】（比較例2）軟膏剤の調製

以下の処方で、通常の製造法により軟膏剤を調製した。

【0038】

【表5】

ジクロフェナクナトリウム	1.0
エタノール	30.0
プロピレングリコール	10.0
カルボキシビニルポリマー 水溶液（4%）	25.0
トリエタノールアミン	1.5
精製水	残量

【0039】プロピレングリコール、カルボキシビニルポリマー水溶液、精製水20を混和し、更にトリエタノールアミンを加えた。エタノールに溶解したジクロフェナクナトリウムを加え混和し、精製水を更に加え攪拌して軟膏剤を作成した。

【0040】（比較例3）軟膏剤の調整

以下の処方で、通常の製造法により軟膏剤を調製した。

【0041】

【表6】

ジクロフェナクナトリウム	3.0
イソステアリン酸	6.0
アジピン酸ジイソプロピル	10.0
ヒマシ油	27.0
オクチルデシルオクチル トリグリセライド	25.0
エチルパラベン	0.1
グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	7.0
POEステアリン酸	1.5
精製水	残量

【0042】ジクロフェナクナトリウムを、イソステアリン酸およびアジピン酸ジイソプロピルに70℃で加温溶解し、50℃に冷却しながらヒマシ油、オクチルデシルオクチルトリグリセライド、エチルパラベンを加え攪拌して油相を調整した。一方、50℃でグリセリン、ジプロピレングリコール、POEステアリン酸、精製水を混和し、水相を調整した。油相に水相を徐々に加えながらホモキサーにより乳化して軟膏剤を作成した。

【0043】（試験例1）実施例1、2、3の製剤について-5℃、0℃、50℃で3か月間保存し、ジクロフェナクナトリウムの結晶析出などの外観性状を調べた。

性状が初期と変わらないものについては○とし、その結果を次の表に示した。

【0044】

【表7】

	-5℃	0℃	50℃
実施例1	○	○	○
実施例2	○	○	○
実施例3	○	○	○

【0045】以上の結果より、ジクロフェナクナトリウムおよび局所麻酔剤を含有する外用剤である実施例1、2、3は、ジクロフェナクナトリウムの溶解性が改善され、安定な製剤となっていることが確認された。

【0046】（試験例2）実施例1、2、3および比較例1、2、3を、被験者5人の上腕内側に塗布若しくは貼付してガーゼにより被覆し、24時間後にふき取りまたは剥離した。その後、1時間、24時間、48時間後に塗布部若しくは貼付部の皮膚刺激を観察した。皮膚刺激なしを-、弱い皮膚刺激ありを±、強い皮膚刺激ありを+として判定し、その結果を次の表に示した。

【0047】

【表8】

	判定	1時間後	24時間後	48時間後
実施例1	-	5	5	5
	±	0	0	0
	+	0	0	0
実施例2	-	5	5	5
	±	0	0	0
	+	0	0	0
実施例3	-	5	5	5
	±	0	0	0
	+	0	0	0
比較例1	-	1	4	5
	±	4	1	0
	+	0	0	0
比較例2	-	0	4	5
	±	0	1	0
	+	5	0	0
比較例3	-	0	0	1
	±	1	2	3
	+	4	3	1

【0048】表中の数字は、それぞれのカテゴリーに含まれる被験者数を示す。

【0049】以上の結果により、ジクロフェナクナトリウムおよび局所麻酔剤を含有する外用剤である実施例1、2、3は、皮膚刺激がなく、従来の技術により作成した局所麻酔剤未配合のジクロフェナクナトリウム含有外用剤である比較例1、2、3に比べて優れた消炎鎮痛外用剤であることが明らかとされた。

【0050】

【発明の効果】本発明の消炎鎮痛外用剤は、含有成分であるジクロフェナクナトリウムの特性をそのまま発揮することができ、且つ従来ジクロフェナクナトリウム外用剤が有していた皮膚刺激性を抑制することができる。加えて、ジクロフェナクナトリウムの皮膚吸収性も改善することができ、安定性も有する。

【0051】従って、本発明の消炎鎮痛外用剤は、消炎鎮痛剤としてとして極めて優れており有用性を有する。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	タームコード (参考)
A 6 1 P	29/00	A 6 1 P	29/00
(72) 発明者 平田 彰彦		F ターム (参考)	4C076 AA06 AA72 BB31 CC05 DD38
徳島県鳴門市撫養町立岩字元地87番地302			DD43 DD45 DD47 DD50 EE03
(72) 発明者 藤井 尊			EE04 EE09 EE23 EE32 EE48
徳島県鳴門市鳴門町高島字南446番地			FF56 FF63
			4C084 AA16 MA02 MA28 MA32 MA63
			NA08 ZB112
			4C206 AA01 FA31 GA31 MA02 MA05
			MA48 MA52 MA83 NA08 ZB11